

# Physiology & pathophysiology of human brown adipose tissue : implications for the treatment of obesity

Citation for published version (APA):

Vijgen, G. H. E. J. (2013). *Physiology & pathophysiology of human brown adipose tissue : implications for the treatment of obesity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20130607gv>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20130607gv](https://doi.org/10.26481/dis.20130607gv)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Summary of results**

## Summary of results

The number of people suffering from obesity and its associated comorbidities is rapidly increasing and therefore it is necessary to find a therapy for this global health problem. Here, in the last decade the interest in brown adipose tissue (BAT) has increased since BAT stimulation might serve a role in the treatment of obesity. Naturally, BAT has the ability to produce heat when a subject is exposed to a cold environment. When BAT could be stimulated to produce heat, the body's energy expenditure increases and with a similar energy intake this could lead to weight loss. The activity of human BAT can be visualized by using FDG-PET-CT scans. This is an advanced scanning technique that depicts the uptake of radioactive glucose (FDG; 2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose) by means of PET-CT scanning (PET-CT; positron-emission-tomography-and-computed-tomography). In this thesis, FDG-PET-CT was used to measure human BAT activity. This thesis describes studies on human BAT activity in three specific groups of patients. The first group of patients was suffering from morbid obesity, an amount of overweight that causes high health risks. Therefore, these patients underwent laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) surgery to restrict food intake and to induce weight loss. BAT activity was measured before and one year after surgery in **Chapter 3 and 4**. In **Chapter 6** we studied the activity of human brown and white adipocytes in a second group of patients that underwent thyroid gland surgery. We here took biopsies of adipose tissue in the areas that previously showed BAT activity on FDG-PET-CT scans. Finally, in **Chapter 7** we studied patients with a vagus nerve stimulator for medically refractory epilepsy. In these patients we observed the effect of vagus nerve stimulation on energy expenditure and BAT activity.

The review in **Chapter 2** showed that BAT is present and active in humans and possibly serves an important physiological role. Moreover, from a clinical point of view the relation between BAT activity and energy expenditure suggests the stimulation of BAT activity might be a new therapeutic target to treat obesity. Furthermore, evidence from *in vivo* and *in vitro* studies showed that altered BAT activity could also be relevant in the pathophysiology of the metabolic syndrome (type 2 diabetes, dyslipidemia, hepatosteatosis), thyroid disease, pheochromocytoma, cancer cachexia, hibernoma and the immune system. Based on the literature available, therapeutic suggestions are made to stimulate BAT by cold, insulin, the central nervous system, bile acids and gut hormones. A summary is provided of molecular studies that show possibilities for the development of *de novo* BAT derived from other types of adipocytes or their progenitors. Finally,

targets for future studies on the role of BAT in disease are discussed. In **Chapter 3** we studied BAT activity in morbidly obese subjects and showed that - in combination with our previous findings in lean subjects - BAT activity was strongly and inversely related to body mass index (BMI) and body fat percentage (BF%). The morbidly obese subjects showed no BAT activity (BAT-negative) or lower BAT activity compared to lean subjects (BAT-positive). There was a significantly lower increase in energy expenditure upon cold exposure (non-shivering thermogenesis (NST)) in BAT-negative compared to BAT-positive subjects. This is important, since it may indicate that BAT is involved in human energy expenditure upon cold exposure. To unravel the observed low BAT activity in obesity in **Chapter 3**, we studied a group of morbidly obese patients selected for bariatric surgery in **Chapter 4**. In this group, we investigated the effect of weight loss induced by bariatric surgery and found an increased BAT activity after weight loss. Strikingly, after weight loss BAT became active in regions that were BAT-negative before weight loss, showing for the first time recruitment of BAT in man. Again, after weight loss BAT-positive subjects had a significantly higher level of NST compared to BAT-negative subjects. These findings BAT could be important in weight management in obesity. Most dedicated studies on BAT activity show BAT becomes active after cold exposure and suggest an important contribution of BAT to non-shivering thermogenesis (NST).<sup>6</sup> Interestingly, in man NST has also been associated with skeletal muscle mitochondrial uncoupling.<sup>7</sup> Therefore, we investigated the effect of weight loss induced by bariatric surgery on skeletal muscle metabolism in **Chapter 5**. Our results show the level of skeletal muscle mitochondrial uncoupling remains unaffected by weight loss induced by bariatric surgery. This is in line with previous reports that did not show changes in skeletal muscle metabolism after diet-induced weight loss. However, in **Chapter 5** we showed skeletal muscle mitochondrial ADP-dependent state 3 respiration significantly increased after high levels of weight loss as observed after bariatric surgery. This suggests that, in addition to a beneficial effect on BAT activity and NST, bariatric surgery positively affects skeletal muscle metabolism but not thermogenesis.

Both studies performed in **Chapter 3 and 4** used FDG-PET-CT imaging to non-invasively quantify BAT activity. In **Chapter 6**, we determined cellular oxygen consumption in human adipose tissue obtained from the neck region that is known to be FDG-PET-CT-positive for BAT. Strikingly, in these tissue biopsies we observed an on average three times higher cellular mitochondrial respiration compared to subcutaneous white adipose tissue (WAT) from the same subject, measured under unstimulated conditions. These results show that adipose tissue from the



human BAT region has an increased metabolism even without external stimuli. To therapeutically induce BAT activity, in **Chapter 7** we explored the effect of vagus nerve stimulation on BAT activity in refractory epilepsy patients. Our results show that during active VNS there is a significantly increased energy expenditure. The observed increase in energy expenditure upon VNS was related to the change in BAT activity, suggesting the effect of VNS on energy expenditure is partly due to changes in BAT activity.

In the last years the knowledge on human BAT has strongly expanded. In this thesis, human BAT activity was studied and we observed a relation between BAT activity and obesity. This suggests low BAT activity could be important in the development of obesity. Fortunately, BAT activity increases after weight loss and therefore BAT could possibly be meaningful in weight management and health. Future studies aiming for increasing human BAT activity could possibly provide new options for the treatment of obesity.





## **Dutch summary**



## Samenvatting

Bruin vet is bekend sinds 1551 toen de Zwitserse bioloog Conrad Gessner bij het ontleden van marmotten een weefsel vond dat hij “noch als vet, noch als vlees” beschreef. In de eeuwen daarna werd er steeds meer bekend over bruin vet en in 1972 volgde de eerste gedetailleerde anatomische omschrijving van menselijk bruin vet. Bruin vet zit bij volwassenen rond de grote vaten en spieren in de hals, boven het sleutelbeen, langs de wervelkolom en rond de nieren.

Bruin vet verschilt duidelijk van wit vet; de witte vetcel heeft de capaciteit om overvloedige energie vast te houden en bestaat met name uit een grote vacuole (blaas) waarin vetzuren worden opgeslagen voor gebruik in tijden van energietekort. Wanneer er sprake is van een overmatige hoeveelheid wit vet spreken we van overgewicht of obesitas. De bruine vetcel heeft een cytoplasma (celvloeistof) met daarin een grote hoeveelheid mitochondriën (energiecentrale) en bevat meerdere kleine vacuoles (blaasjes) gevuld met vetdruppels. De mitochondriën in bruine vetcellen zijn donker gekleurd en geven bruin vet zijn karakteristieke kleur, die in de praktijk varieert van karamelkleurig tot bruin/donkerrood. Naast een kleurverschil zijn er een aantal belangrijke eigenschappen die bruin vet onderscheiden van wit vet. De functie van bruin vet is het belangrijkste verschil met wit vet. Het is inmiddels aanvaard dat bruin vet energie gebruikt om warmte te produceren, in tegenstelling tot wit vet dat vooral functioneert als opslag van energie. Bruin vet kan die warmte produceren door een uniek proces dat plaats vindt in het mitochondrium van de bruine vetcel. Dit proces heet mitochondriële ontkoppeling, mogelijk gemaakt door het ontkoppelingseiwit 1 (uncoupling protein 1 (UCP1)). Tijdens de mitochondriële ontkoppeling in de bruine vetcel wordt warmte geproduceerd uit energie die in andere cellen gebruikt zou worden als bouwstof voor het lichaam. In de bruine vetcel wordt deze energie niet als bouwstof benut, maar gebruikt om het lichaam te verwarmen in een koude omgeving. Ten slotte is bruin vet ten opzichte van wit vet zeer goed doorbloed en heeft een rijke sympatische zenuwvoorziening.

Omdat overgewicht een steeds grotere rol speelt in onze samenleving is de interesse in het functioneren van bruin vet de laatste jaren toegenomen. Hierbij wordt met name gedacht aan een rol voor bruin vet stimulatie als behandeling van overgewicht. Als bruin vet wordt gestimuleerd tot warmteproductie wordt er meer energie gebruikt door het lichaam; bij een onveranderd eetpatroon zou dat kunnen zorgen voor gewichtsverlies.

De activiteit van bruin vet kan bij de mens zichtbaar worden gemaakt door bij milde koude een FDG-PET-CT scan te maken. FDG-PET-CT is een geavanceerde

scantechniek, waarbij radioactieve glucose (suiker) wordt ingespoten. De stofnaam voor deze radioactieve glucose is FDG (2-deoxy-2-18F-fluoro-D-glucose), waarbij PET-CT (positron-emission-tomography-and-computed-tomography) de scantechniek is om de locatie in het lichaam van het opgenomen FDG af te beelden. Deze techniek hebben we gebruikt om de activiteit van bruin vet te meten. Dit proefschrift bevat studies naar de activiteit van bruin vet in gezonde proefpersonen en patiënten met een bepaald ziektebeeld. In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van onderzoeken gedaan bij drie groepen patiënten. De eerste groep patiënten had ernstig overgewicht (morbide obesitas), waarbij er zoveel overgewicht was dat er sprake was van een groot gezondheidsgevaar. Daarom werd bij deze patiënten operatief een maagband geplaatst om te zorgen voor een beperking in voedselinname om af te vallen. De activiteit van bruin vet bij deze patiënten wordt voor de operatie en een jaar na de operatie beschreven in **hoofdstuk 3 en 4**. In **hoofdstuk 6** onderzochten we bij een tweede groep patiënten de activiteit van bruine en witte vetcellen, afgenomen op plekken in de hals waar in eerdere onderzoeken op de FDG-PET-CT scan bruin vet activiteit werd gezien. We hadden bij deze patiënten de mogelijkheid om bipten (stukjes weefsel) van bruin en wit vet te nemen omdat ze een schildklieroperatie ondergingen. Daarbij is het nodig spieren en vet in de hals bloot te leggen om de schildklier goed te kunnen zien; daardoor hadden we de mogelijkheid om bruin en wit vet bipten te nemen in het operatiegebied. Als laatste wordt in **hoofdstuk 7** de derde onderzoeksgroep beschreven met patiënten die een elektrische nervus vagus zenuwstimulator hebben om epilepsie te behandelen. Wij onderzochten bij deze patiënten of zenuwstimulatie bruin vet kan activeren. Bruin vet activiteit werd met FDG-PET-CT scans gemeten nadat de stimulator aan en uit stond.

In dit proefschrift wordt in **hoofdstuk 2** een literatuur overzicht gegeven van eerdere klinisch georiënteerde onderzoeken naar bruin vet in de mens. De belangrijkste uitkomsten zijn: bruin vet activiteit laat een positief verband zien met de toename van energieverbruik in een koude omgeving en bruin vet activiteit is negatief gerelateerd aan van overgewicht. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bruin vet activiteit een rol speelt bij ziektes als type 2 diabetes, vetstofwisselingsstoornissen, vervette lever, schildklierziekten, kanker en afwijkingen in het immuunsysteem. Bruin vet zou mogelijk gestimuleerd worden door langere tijd in een koude omgeving te verblijven, door de zenuwen die bruin vet activeren elektrisch of met medicatie te stimuleren of door hormonen toe te dienen die de activiteit van bruin vet in cel- en dierstudies verhoogden. **Hoofdstuk 3** beschrijft ons onderzoek naar bruin vet activiteit bij obesitas. De resultaten laten zien dat bruin vet activiteit zeer



laag of zelfs afwezig is bij morbide obesitas en bij de patiënten zonder bruin vet activiteit was de warmteproductie in een koude omgeving veel lager. Nadat deze patiënten een maagbandoperatie hadden ondergaan en gemiddeld 36 kilogram slanker werden onderzochten wij opnieuw de bruin vet activiteit in **hoofdstuk 4**. Een jaar na de operatie werd er bij vier van de tien patiënten een toename van bruin vet activiteit gezien. Dit suggereert dat ernstig overgewicht de koude activatie van bruin vet voorkomt. Mogelijk kan dit van invloed zijn op het handhaven van een gezond gewicht. Naast bruin vet kan ook spierweefsel zijn mitochondriën voor ontkoppeling gebruiken. Hierdoor wordt in een koude omgeving in de spieren warmte geproduceerd zonder te rillen. In **hoofdstuk 5** onderzochten wij in dezelfde morbide obese patiënten de functie van mitochondriën in spiervezels voor en na gewichtsverlies door een maagbandoperatie. De resultaten laten zien dat de activiteit van spiermitochondriën toenam na gewichtsverlies. Dit suggereert dat gewichtsverlies door middel van een maagbandoperatie naast een toename in bruin vet activiteit ook de spierstofwisseling kan laten toenemen. In **hoofdstuk 6** werd het zuurstofverbruik van bruine vetcellen vergeleken met witte vetcellen van dezelfde persoon. Deze cellen waren afkomstig uit het halsgebied van patiënten die een schildklieroperatie ondergingen. Er werd weefsel afgenomen uit het gebied dat in de onderzoeken in **hoofdstuk 3 en 4** op de FDG-PET-CT scan bruin vet activiteit liet zien. Omdat er nog eerder onderzoek is gedaan naar de activiteit van menselijke bruin vetcellen moest er een protocol worden ontwikkeld, waarbij gebruik gemaakt werd van de kennis opgedaan uit onderzoek naar menselijk wit vet en bruin vet van dieren. De resultaten die werden verkregen met gebruik van het ontwikkelde protocol laten zien dat het zuurstofverbruik in vetweefsel dat werd afgenomen op de plek die eerder op FDG-PET-CT scans bruin vet activiteit liet zien drie keer hoger is dan in witte vetcellen van dezelfde patiënt. Dit suggereert dat de menselijke bruine vetcel buiten het lichaam, zonder de toevoeging van stoffen die bruin vet activeren, een hoge stofwisseling heeft. **Hoofdstuk 7** beschrijft het effect van zenuwstimulatie (nervus vagus stimulatie) op het energieverbruik en bruin vet activiteit. Er werd gezien dat zenuwstimulatie het energieverbruik verhoogt. Ook was er een relatie tussen de stijging van het energiegebruik en bruin vet activiteit. De stijging in energieverbruik kan dus voor een deel veroorzaakt zijn door bruin vet activatie.

Sinds Conrad Gessner in 1551 bruin vet voor het eerst beschreef is de kennis over bruin vet sterk toegenomen. Met name in de afgelopen jaren is er veel informatie verkregen uit studies in cellen en muismodellen. In dit proefschrift werd bruin vet activiteit onderzocht in de mens en werd er een relatie gezien tussen bruin vet

activiteit en overgewicht. Dit suggereert dat een lage bruin vet activiteit belangrijk kan zijn bij het ontstaan en in stand blijven van overgewicht. Mogelijk is een lage bruin vet activiteit een risicofactor voor het ontwikkelen van overgewicht. Gelukkig is er een toename in bruin vet activiteit na fors gewichtsverlies. Behandelingen gericht op het stimuleren van bruin vet kunnen mogelijk een positieve invloed hebben op het gewicht en de gezondheid. Toekomstige studies gericht op het verhogen van bruin vet activiteit bij mensen met overgewicht kunnen mogelijk nieuwe opties geven voor het behandelen van obesitas.



